

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—110620

⑪ Int. Cl.³
A 61 K 31/505
// C 07 D 487/04

識別記号
ADU
1 1 5

庁内整理番号
6617—4C
6736—4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)9月1日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ 癌転移抑制剤

⑮ 特 願 昭55—14591

⑯ 出 願 昭55(1980)2月8日

⑰ 発 明 者 大西治夫
船橋市東船橋6—4—14

⑱ 発 明 者 小雀浩司
横浜市中区本牧町4—1002—10

⑲ 発 明 者 伊藤千尋

我孫子市青山台4—6—21

⑳ 発 明 者 鈴木泰雄

川口市大字差間234—29

㉑ 発 明 者 持田英

東京都豊島区駒込2—5—4

㉒ 出 願 人 持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

㉓ 代 理 人 弁理士 萼優美 外1名

明 細 書

1 発明の名称

癌転移抑制剤

2 特許請求の範囲

7—ジエチルアミノ—5—メチル—8—トリアゾロー〔1, 5—a〕—ピリミジンを含むことを特徴とする癌転移抑制剤

3 発明の詳細な説明

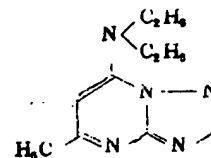
本発明は7—ジエチルアミノ—5—メチル—8—トリアゾロー〔1, 5—a〕—ピリミジンを含むことを特徴とする癌転移抑制剤に関するものである。

癌の治療には主として外科療法、放射線療法および化学療法が試みられているが、癌の再発および延命効果の点で満足すべき治療効果を挙げている。この原因の一つは、これらの治療法で癌の原発巣を縮小あるいは除去し得ても、癌が原発巣とは別の部位、特に脳、肺あるいは肝臓などの主要臓器に移転増殖し、致命的な結果を招くからである。したがって、癌原発巣の縮小を計るか、癌

を外科的に切除する療法に加えて、癌の転移を防止することが癌の根治を計る上で極めて重要である。

このような観点から、本発明者らは多数の化学物質について研究を重ねた結果、7—ジエチルアミノ—5—メチル—8—トリアゾロー〔1, 5—a〕—ピリミジン（一般名トラビシル）が癌の転移を強力に抑制することを見出し、本発明を完成した。

トラビシルは次式(1)：



(1)

で覆わされる構造を有する既知の化合物で、水および有機溶媒に溶解性よく、苦味を有する白色乃至微黄色の結晶性粉末であり、冠拡張作用を有する（橋本虎六他、応用薬理、8、33—43(1974)）。

次にトラビシルの癌転移抑制作用および毒性を

実験例によって説明する。

実験例 1 L1210 白血病の脾臓転移に対するトラビシルの効果

1 群 6 匹の BDF₁ マウスに L1210 白血病細胞 1×10^6 個を静脈内移植し、7 日後に脾臓を摘出、ブアン固定し、転移結節数を測定した。トラビシルは癌細胞移植当日を含め 1 日 2 回、7 日間経口投与した。

結果を第 1 表に示した。トラビシル経口投与により脾臓転移は有意に抑制された。

第 1 表 L1210 白血病脾臓転移抑制作用

| | 用 量 (mg/kg) | 脾臓転移抑制率 (%) |
|-------|----------------|----------------|
| トラビシル | 3 | 17 |
| | 10 | 41 |

実験例 2 ルイス肺癌の肺転移に対するトラビシルの効果

1 群 6 匹の BDF₁ マウスの左後肢足離皮下にル

投与後 3 日間の死亡率から、それぞれウィルコクソン-リッチフィールド (Wilcoxon-Litchfield) 法によって求めた。

結果を第 3 表に示した。

第 3 表 急性毒性

| 動 物 | 性 | 経口投与 (mg/kg) | 皮下投与 (mg/kg) | 静脈内投与 (mg/kg) |
|-----|---|-----------------|-----------------|------------------|
| マウス | 雄 | 740 | 267 | 101 |
| | 雌 | 710 | 253 | 113 |
| ラット | 雄 | 750 | 162 | 125 |
| | 雌 | 570 | 157 | 113 |

以上の実験例に示したように、トラビシルは皮下および静脈内に移植した腫瘍細胞の肺あるいは脾臓への転移を著明に抑制し、しかもこれらの薬理作用を発現する用量は LD₅₀ 値の 50 分の 1 以下であり、極めて安全性の高い薬剤である。

一般に癌の化学療法剤として用いられる薬剤は副作用あるいは毒性が強く、癌の増殖は抑えても患者の肉体的、精神的な衰弱を招くため安心して使用することができない。一方、トラビシルの動

イス肺癌細胞 1×10^6 個を移植した。移植 9 日後に原発巣を含む下腿部を切断し、20 日後に肺を摘出して転移結節数を測定した。トラビシルは癌細胞移植翌日より 1 日 2 回、19 日間経口投与した。

結果を第 2 表に示した。トラビシル投与により肺転移は明らかに抑制された。

第 2 表 ルイス肺癌肺転移抑制作用

| | 用 量 (mg/kg) | 肺転移抑制率 (%) |
|-------|----------------|---------------|
| トラビシル | 10 | 38 |
| | 30 | 41 |

実験例 3 急性毒性

1 群 10 匹の ddY 系マウスまたはウィスター系ラットにトラビシルを経口、皮下および静脈内投与し、急性毒性を調べた。

LD₅₀ 値の算出は、経口投与の場合は投与後 7 日間の死亡率から、皮下および静脈内投与の場合は

物における急性毒性は、実験例に示した通り低く、また、トラビシルを動物に長期間毎日投与した場合の毒性も充分低いことが確認されている (伊藤千尋他, 医薬品研究, 7(2), 170-178 (1976), 伊藤千尋他, 医薬品研究, 7(2), 179-186 (1976)) さらに妊娠ウサギの胎嚢形成期に 14 日間毎日トラビシルを投与しても胎児に異常は認められない (伊藤千尋他, 医薬品研究, 7(2), 195-199 (1976))。

したがって、トラビシルは長期連用においても安全性の高い理想的な癌転移抑制剤として期待される。

トラビシルを人体に投与する場合は、通常、1 日量 100~500mg を経口的に服用するが病状等に応じて適宜増減してさしつかえない。剤形としては常法に従い、錠剤又はカプセル剤とするのが有利である。即ち、乳糖、澱粉、マンニト等の賦形剤、カルボキシメチルセルロース、馬鈴薯澱粉等の崩壊剤、馬鈴薯澱粉、アラビアゴム等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリ

カ等の清沢剤を用いて錠剤またはカプセル剤を製造することができる。又、錠剤には必要に応じて糖衣を施してもよい。

以下に製剤を実施例として示すが、製剤はこれのみに限定されるものではない。

実施例 1 錠剤

- | | |
|-----------------|------|
| I) トラビシル | 50 g |
| II) 乳糖 | 適量 |
| III) 結晶セルロース | 60 g |
| IV) 馬鈴薯澱粉 | 54 g |
| V) ステアリン酸マグネシウム | 2 g |

上記のうち、(II)~(IV)を混合し、予め別けておいた(III)の一部を10%の糊として添加して顆粒を製造し、乾燥する。次いで、これに(V)を添加して混合して、1錠200mgの錠剤とする。前記錠剤は必要に応じて常法により糖衣を施してもよい。

実施例 2 カプセル剤

- | | |
|----------------|------|
| I) トラビシル | 50 g |
| II) リン酸水素カルシウム | 50 g |
| III) ケイ酸アルミニウム | 適量 |

IV) 結晶セルロース 60 g

V) ステアリン酸マグネシウム 2 g

上記の(II)~(V)を混合し、更にふるいを通してよく混合した後、常法に従い1カプセル200mgのカプセル剤とする。

実施例 3 注射剤

TRの結晶100gをとり、これを2lの注射用蒸留水に溶解した後、常法によって1アンプル当たり100mg/2mlの注射剤とする。

特許出願人 持田製薬株式会社

代理人 弁理士 専 優 美
(ほか1名)